

Receptores nucleares do fígado e osteoartrite

DOL — Dor On Line · Boletim Científico sobre Dor · ISSN 2446-6670

A osteoartrite (OA), condição mais comum de artrite em seres humanos, é caracterizada pela degeneração progressiva da cartilagem articular acompanhada de dor articular crônica. Mediadores inflamatórios como citocinas e a prostaglandina E2 (PGE2) encontram-se em concentrações elevadas nas articulações de pacientes com OA, desempenhando um papel importante na progressão da degradação da cartilagem e dor associada à sensibilização de nociceptores. Um trabalho recente, publicado na revista PNAS, mostra que receptores nucleares do fator de transcrição da família X de fígado (Liver X Receptors, LXR α e β) são expressos em vários outros tecidos e, também, na cartilagem articular, com o receptor LXR β sendo a isoforma predominante. O trabalho mostra que a perturbação genética da expressão do gene Lxr β em camundongos resulta em um aumento significativo da degradação de proteoglicanos (aggrecan, componente da matriz extracelular da articulação) e produção de PGE2 na cartilagem articular quando desafiados com IL-1 β , indicando um papel protetor dos receptores LXR β na cartilagem. Os receptores LX pertencem a um grupo de receptores nucleares que, após sua ativação por um ligante, regulam a transcrição de genes. Seus agonistas naturais são derivados do colesterol oxidado (oxisterols). A principal função dos receptores de LX no fígado é a regulação do metabolismo do colesterol. Agonistas destes receptores aumentam a sensibilidade à insulina e estimulam a secreção desta. A ativação de LXRs inibe a inflamação e as reações auto-imunes. Além disso, estudos

farmacológicos e manipulações genéticas indicam que estes receptores inibem a aterogênese. Os receptores LX também estão envolvidos na regulação da secreção de renina, inibem a formação de amiloide no sistema nervoso central, regulam a função gonadal e esteroidogênese tanto em gônadas quanto adrenais, influenciam na proliferação e diferenciação dos queratinócitos e inibem a proliferação de tumor em células. No entanto, possíveis efeitos colaterais devem ser levados em conta, incluindo o reforço da lipogênese, hipertrigliceridemia e esteatose hepática. A função dos receptores de LX também é modulada por muitas drogas usadas atualmente, como as estatinas, fibratos e derivados tiazolidinedionas. O trabalho apresentado neste alerta usa explantes de cartilagem humana e mostra que a ativação de LXRs pelo GW3965 (um ligante sintético), reduz significativamente os níveis de degradação e perda de aggrecan do tecido elicitado por citocinas. Além disso, a ativação dos receptores LX inibe drasticamente a produção de PGE2 induzida por citocinas na cartilagem humana, bem como por uma linha de células sinoviais sarcoides. Estes efeitos foram atingidos, pelo menos parcialmente, pela repressão da expressão das enzimas ADAMTS4, uma aggrecanase fisiológica da cartilagem e das ciclooxigenase-2 e prostaglandina E sintase-1 microsomal, enzimas-chave no processo de síntese de PGE2. Consistente com as observações in vitro, a administração oral de GW3965 aliviou a dor em um modelo de ratos com rasgo meniscal, um modelo de osteoartrite experimental. Referência: Li N, Rivéra-Bermúdez MA, Zhang M, Tejada J, Glasson SS, Collins-Racie LA, Lavallie ER, Wang Y, Chang KC, Nagpal S, Morris EA, Flannery CR, Yang Z. LXR modulation blocks prostaglandin E2 production and matrix degradation in cartilage and alleviates pain in a rat osteoarthritis model. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107(8):3734-9.

Fonte: novo.dol.inf.br/materia/receptores-nucleares-do-figado-e-osteoartrite · Conteúdo do Boletim DOL — Dor On Line.
Reprodução permitida mediante citação da fonte.